

# Aggravation aiguë de l'anémie chez le patient drépanocytaire

Centre de Référence labellisé Maladies rares « Syndromes Drépanocytaires Majeurs »

Chez les patients drépanocytaires homozygotes, l'hémoglobine (Hb) est généralement comprise entre 7 et 9 g/dL, avec une bonne tolérance. L'hémoglobine est parfois plus élevée, surtout chez les patients hétérozygotes composites SC et S $\beta$ +thalassémie.

L'aggravation aiguë de l'anémie représente une urgence diagnostique et thérapeutique. La signification d'une hémoglobine particulièrement basse de façon chronique est moins claire, et n'est pas abordée ici.

L'évaluation est facilitée si l'on connaît le chiffre d'hémoglobine habituel du patient, qui est peu variable chez un patient à l'état basal.

## 1. Rechercher la cause

**1.1.** Le raisonnement doit prendre en compte la vitesse de renouvellement des globules rouges (GR), qui est très élevée chez les patients drépanocytaires (demi-vie inférieure à 10 jours contre 30 pour un GR normal). De ce fait, les conséquences d'une altération de l'érythropoïèse sont brutalement et rapidement visibles.

L'interprétation se fait en analysant :

- la clinique : éventuel séjour en zone impaludée, traitement habituel et son observance, transfusion récente, fièvre, splénomégalie, hépatomégalie...
- la biologie : l'importance de la baisse de l'Hb par rapport au chiffre habituel, la rapidité de la baisse, la valeur des réticulocytes, des LDH, une éventuelle atteinte des autres lignées et, chez les patients transfusés, les taux relatifs d'hémoglobine A et S.

L'aggravation de l'anémie peut être :

- aiguë ou progressive,
- de mécanisme « périphérique », due à une accentuation de l'hémolyse, une spoliation par hémorragie ou séquestration splénique ; ou de mécanisme « central » par une altération de l'érythropoïèse. L'analyse du nombre de réticulocytes permet d'avoir immédiatement une orientation en faveur de l'un ou l'autre de ces mécanismes.

### Causes les plus fréquentes d'aggravation de l'anémie, selon la réticulocytose

#### à réticulocytose élevée :

- Accentuation de l'hémolyse :
  - Accident transfusionnel
  - Accès palustre
  - Anémie hémolytique auto-immune
  - Crise vaso-occlusive
- Syndrome hémorragique
- Séquestration splénique ou hépatique

#### à réticulocytose basse :

- Carence en folates
- Carence en fer
- Syndrome inflammatoire
- Infection à parvovirus B19
- Insuffisance rénale
- Toxicité médicamenteuse (hydroxyurée)
- Nécrose médullaire

L'intrication de plusieurs causes n'est pas rare et complique la démarche diagnostique.

## 1.2. Les causes périphériques, à réticulocytose élevée :

**Accident transfusionnel** (*cf recommandation*) : survient dans les jours ou semaines suivant la transfusion. Le diagnostic est évoqué sur l'accentuation des urines foncées, les cinétiques d'évolution de l'hémoglobine et des taux des hémoglobines A et S. Il est habituellement confirmé par les études immuno-hématologiques (présence d'agglutinines irrégulières, test de Coombs, élution...). Rarement, la RAI peut rester négative.

**Anémie hémolytique auto-immune** : rare, mais peut être méconnue, et ainsi le diagnostic est fréquemment fait avec retard. Il faut faire un test de Coombs quand l'anémie s'aggrave sans raison claire.

**Syndrome hémorragique** : le risque d'hémorragie digestive est accru chez les patients souvent traités par anti-inflammatoires non stéroïdiens.

**Séquestration splénique** : définie par une augmentation douloureuse du volume de la rate et une baisse de plus de 2 g/dL de la concentration en hémoglobine. Elle survient surtout chez les patients ayant une hémoglobine basale élevée, essentiellement chez les drépanocytaires SC et Sβ+thalassémie. Elle s'accompagne souvent d'une baisse des plaquettes. Il existe un risque de choc si spoliation sanguine importante. Elle est beaucoup moins fréquente chez l'adulte que chez l'enfant.

**La séquestration hépatique** : est exceptionnelle et se caractérise par une hépatomégalie douloureuse, une baisse de l'Hb, et des perturbations sévères du bilan biologique hépatique.

**Crise vaso-occlusive** (CVO) : l'anémie peut s'aggraver lors des CVO, par accentuation transitoire de l'hémolyse, hémodilution du fait de la réhydratation, ou par le syndrome inflammatoire. La baisse de l'hémoglobine n'excède généralement pas 1 ou 2 g/dL. **Si la baisse est supérieure à 2g/dL, il faut systématiquement rechercher une autre cause.**

## 1.3. Les causes centrales, à réticulocytose basse:

**Carence en folates** : doit être prévenue par la prise systématique de Spéciafoldine®, dont il faut régulièrement vérifier l'observance. Le risque de carence est majoré pendant la grossesse.

**Infection à parvovirus B19** : tableau, inconstant, de virose (fièvre, céphalées, arthralgies, douleurs abdominales...). Diagnostic sur la sérologie (présence d'IgM) et surtout la PCR sanguine. La PCR sur un prélèvement médullaire a peu d'intérêt.

**Insuffisance rénale** : l'aggravation de l'anémie peut être révélatrice, et précéder l'augmentation de la créatininémie. Les patients drépanocytaires homozygotes ayant très fréquemment une hyperfiltration glomérulaire, il faut toujours, en cas de normofiltration, s'assurer qu'il n'y a pas une glomérulopathie (rechercher une albuminurie). L'aggravation de l'anémie est lente et peut être méconnue.

**Nécrose médullaire** : dans un tableau de crise vaso-occlusive sévère et étendue, survenue brutale d'anomalies hématologiques : hyperleucocytose avec érythromyélocytose, puis pancytopénie, LDH très élevées. La confirmation du diagnostic repose sur le myélogramme. Le traitement (transfusion ou échange transfusionnel) doit être le plus précoce possible, avant l'installation d'une défaillance multiviscérale.

**Toxicité de l'hydroxyurée** : (cf recommandation « Hydroxyurée »). Il s'agit dans ce cas plutôt d'une pancytopénie que d'une anémie isolée. La surveillance régulière de la NFS doit permettre une adaptation rapide de la posologie, dès l'apparition de signes discrets de toxicité.

## 2. Traitement

### 2.1. Transfusion (cf. recommandation « transfusion ») :

Il est rare qu'un patient drépanocytaire présente une indication transfusionnelle liée à la valeur de l'hémoglobine. La transfusion est indiquée en cas de mauvaise tolérance clinique ou en cas d'absence de régénération. Il faut éviter les transfusions inutiles (risque d'immunisation et de surcharge en fer). Mais il faut aussi essayer d'anticiper l'évolution de la NFS et raisonner en termes dynamiques et non statiques :

***Par exemple**, un patient en fin de crise, ayant une anémie à 5 g/dL d'Hb bien tolérée pour un chiffre basal de 7 g/dL, une réticulocytose élevée, n'a pas d'indication à une transfusion. A l'inverse, un patient à 6 g/dL d'Hb avec une réticulocytose effondrée lors d'une infection à parvovirus B19, devra être transfusé, car l'Hb risquerait sinon de poursuivre sa baisse, éventuellement brutalement.*

Si l'aggravation de l'anémie est secondaire à un accident transfusionnel, il faut éviter au maximum d'effectuer une nouvelle transfusion, qui risquerait d'aggraver l'hémolyse et finalement d'entraîner une anémie encore plus importante que celle qui avait motivé la transfusion initiale (cf recommandation « transfusion »).

### 2.2. Autres traitements :

**2.2.1. L'hydroxyurée (HU)** (cf recommandation « Hydroxyurée ») : le traitement par HU entraîne généralement une augmentation de l'hémoglobine de 1 à 2 g/dL. Ainsi, on peut proposer l'HU dans les anémies profondes chroniques pour lesquelles aucune cause curable n'a été trouvée.

A l'inverse, la survenue d'une pancytopénie sous HU impose l'arrêt transitoire, ou la diminution de la posologie.

**2.2.2.** Le traitement par **l'érythropoïétine recombinante (EPO)** : il n'y a pas eu d'étude sur l'érythropoïétine dans cette indication ; on n'en connaît pas les effets délétères éventuels à long terme, ni les indications précises. L'EPO permet cependant une remontée de l'hémoglobine surtout dans les anémies associées à une atteinte rénale, et dans les anémies aiguës dues à un accident hémolytique post-transfusionnel, une érythroblastopénie secondaire au parvovirus B19. L'association à l'HU permettrait (hors indication pour une anémie aiguë) de potentialiser les effets des 2 médicaments.

### **2.3. Prévention de l'aggravation de l'anémie :**

- prescription au long cours de Spéciafoldine®
- surveillance et adaptation du traitement par HU
- prophylaxie palustre
- éviter les transfusions les plus « à risque », c'est à dire chez les patients ayant un antécédent d'accident transfusionnel ou chez lesquels des allo-anticorps ont déjà été mis en évidence.